

Tierexperimentelle Untersuchungen über die
Wirkung einer Kopf-Hals Bestrahlung auf die
Kolloid-Clearence der Leber und ihre Beeinflussung
durch essentielle Phospholipide

Günther Pfeifer

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0044

Dissertationsdruck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Tel. (08 21) 2 55 63

Aus dem Rieder Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. v. Braunbehrens

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung
einer Kopf-Hals Bestrahlung auf die Kolloid-Clearence
der Leber und ihre Beeinflussung durch essentielle
Phospholipide

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günther Pfeifer

aus
Velden

Jahr
1969



Berichterstatter: Prof. Dr. H. W. Pabst
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. v. Braunbehrens
Dekan: Prof. Dr. E. Kraft
Tag der mündlichen Prüfung: 24. 2. 1970

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	2
B. METHODE UND DURCHFÜHRUNG DER ARBEIT	3
1. Methode	3
2. Durchführung	3
3. Versuchsbeschreibung	4
C. ERGEBNISSE	9
1. Klinisches Zustandsbild der Versuchstiere nach Bestrahlung	11
2. Statistischer Vergleich	12
D. DISKUSSION	14
1. Methode	14
2. Möglichkeiten einer Beeinflussung der Leber- durchblutung nach Kopf-Hals Bestrahlung	16
3. Schutzwirkung von essentiellen Phospholipiden	18
E. TABELLEN	22
F. ZUSAMMENFASSUNG	29
G. LITERATURHINWEISE	30

A. EINLEITUNG

Mit der zunehmenden Anwendung ionisierender Strahlen in Wissenschaft und Technik und der bedrohlichen Möglichkeit ihrer militärischen Verwendung wird die Deutung biologischer Strahlenwirkungen und die sich hieraus ergebenden Schutzmöglichkeiten zu einem wesentlichen Problem für die Menschheit. Die aus dieser Erkenntnis heraus erfolgte Intensivierung der strahlenbiologischen Forschung in den letzten Jahren zeigte nun, daß bei den Möglichkeiten einer Resistenzsteigerung des Organismus vor allem biologische und biochemische Faktoren eine grössere Beachtung verdienen. Als zentrales Stoffwechselorgan steht die Leber im Mittelpunkt der Mechanismen, welche die allgemeine und spezifische Resistenz des Organismus auf toxische, infektiöse, traumatische und aktinische Einwirkungen bestimmen (25). Die Bedeutung der Leber als Resistenzfaktor bei der Einwirkung von Röntgenstrahlen geht aus experimentellen Arbeiten ganz eindeutig hervor.

Von diesen Erfahrungen ausgehend muß es ein Ziel des Strahlenschutzes sein, die Leberfunktion zu stützen und wenn möglich zu verbessern. Eine hierzu geeignete Substanz sind essentielle Phospholipide, die über den Fettstoffwechsel auf das engste mit der Leberfunktion verbunden sind. Inwieweit essentielle Phospholipide die radiogenen Veränderungen im Organismus verhindern oder die Auswirkungen einer Strahlenbelastung günstig beeinflussen können, soll durch diese Arbeit an Hand der Leberdurchblutungsmessung geprüft werden. Aufbauend auf früheren Berichten über die Wirkung relativ niederer Dosen (39, 46, 76, 89) soll in diesen Untersuchungen zugleich festgestellt werden, wie sich die Leberdurchblutung nach einer Kopf-Hals-Bestrahlung mit 3 000 bzw. 3 500 R verhält.

B. METHODE UND DURCHFÜHRUNG DER ARBEIT

1. Methode

Mit Hilfe der Kolloid-Clearence-Methode können Organe, die in der Lage sind, bestimmte Stoffe aus der Blutbahn auszuschcheiden, in ihrer Funktion geprüft werden. Eine Substanz, die zur Feststellung der Leberdurchblutung geeignet ist, muß streng leberpflichtig, in der Blutbahn leicht messbar, und nach einmaliger Leberpassage eliminiert sein.

Dieser Forderung kommt radioaktives Goldkolloid mit einer Teilchengröße von 250 Å am nächsten. Intravenös appliziertes Au^{198} wird zu 80 - 90 % (8, 57, 70) nach einmaliger Leberpassage von RES abgefangen und in den Kupfferschen Sternzellen gespeichert (64, 70, 88). Durch die Aktivitätsmessung peripherer Blutproben kann die Elimination des radioaktiven Goldes verfolgt und der Regressionskoeffizient des Leberblutflusses berechnet werden.

Die Methode ist auf ihre Reproduzierbarkeit mehrfach untersucht und ihre Brauchbarkeit nachgewiesen worden (3, 6, 39, 41, 76, 89). Auf Reproduktionsversuche ist deshalb verzichtet worden.

2. Durchführung

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde an 33 Kaninchen zu jeweils sechs verschiedenen Zeitpunkten die Leberdurchblutung bestimmt, und zwar bei jedem Tier vor der Bestrahlung, 1 Std. sowie 1d., 2d., 5d. und 1od. post radiationem. Die 33 Versuchstiere verteilen sich auf 5 Gruppen, die nach Dosis und EPL Verabreichung aufgeteilt sind. In Gruppe A wurden die Tiere mit einer einmaligen Kopf-Hals Bestrahlung von 3 000 R belastet, ohne EPL verabreicht zu bekommen. Die Tiere der Gruppe B erhielten dieselbe Bestrahlung, bekamen aber zusätzlich 24 Std. und 30 Min. vor der Bestrahlung 75 mg EPL pro kg Körpergewicht injiziert. Die Gruppe C setzt sich aus Tieren zusammen, die mit 3 500 R belastet wurden ohne EPL zu erhalten, und die Gruppe D wurde ebenfalls mit 3 500 R belastet, erhielt aber zusätzlich EPL. Die Gruppe E schließlich ist eine Kontrollgruppe, die keiner Strahlenbelastung ausgesetzt, sondern lediglich mit EPL behandelt wurde.

Der Begriff "essentielle Phospholipide" (EPL Substanz Nattermann) wurde von Eikermann als Abkürzung des Ausdrucks: "Hochgereinigte Fraktion von

Cholinphospholipiden mit quantitativ weitem Überwiegen der essentiellen Fettsäuren im Gesamtfettsäurenbestand dieses Molekülverbandes" eingeführt. Eikermann gelang es 1939 aus dem komplex zusammengesetzten Phospholipidgemisch der Sojabohne die Cholinphospholipidfraktion zu gewinnen.

3. Versuchsbeschreibung

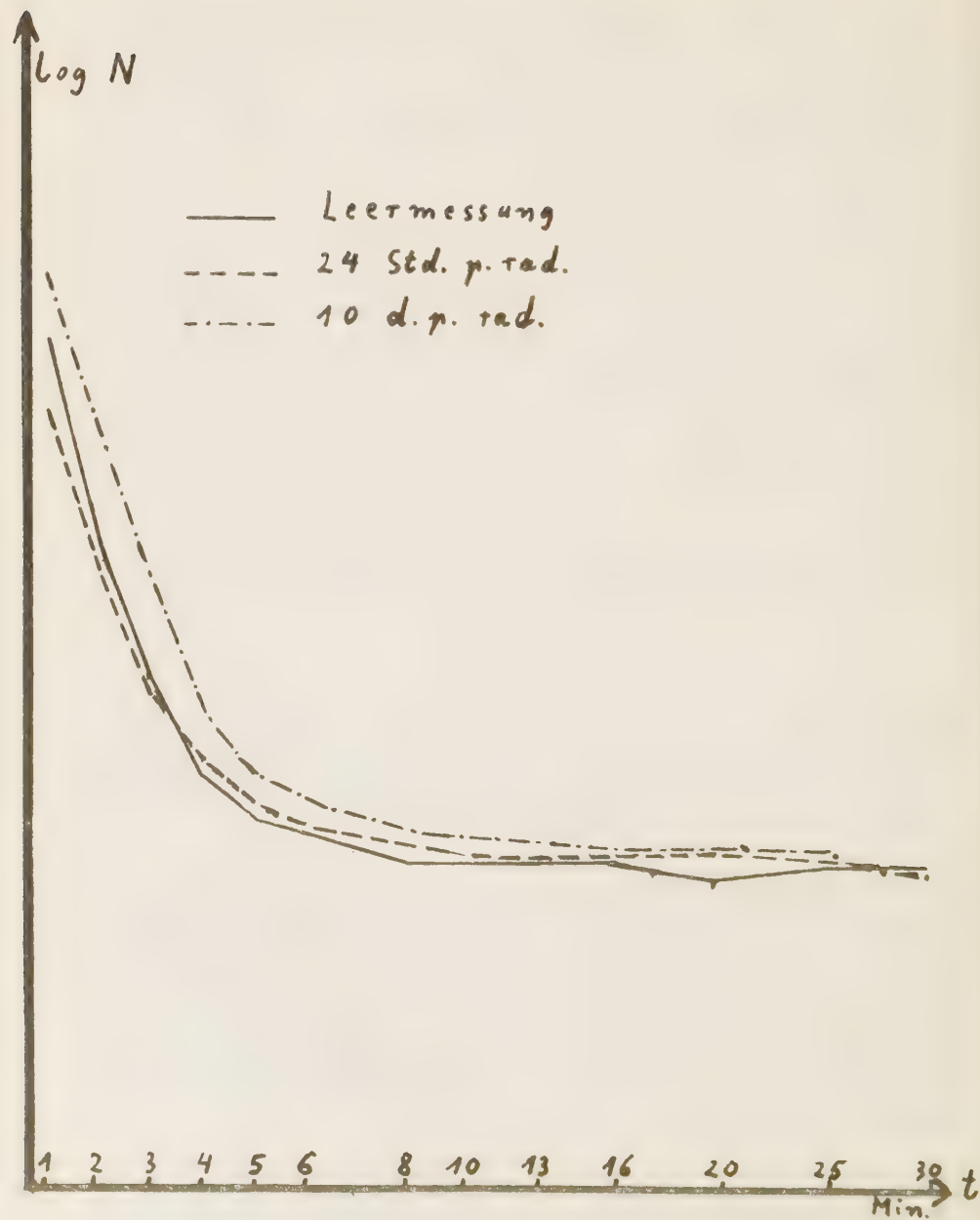
Als brauchbarste Methode, das zur Aktivitätsbestimmung notwendige Blut zu erhalten, erwies sich das Anschneiden einer Ohrtrandvene. Mit Hilfe einer Blutzuckerpipette wurden 0,1 ml des austretenden Blutes aufgesaugt und in ein Glasröhrchen gegeben, das aus messgeometrischen Gründen mit 4 ml Na-Zitratlösung gefüllt war. Diese erste Blutprobe diente zur Bestimmung des Blutleerwertes. Nach jeder Blutentnahme wurde die Blutaustrittsstelle sorgfältig mit einem Tupfer geschlossen, so daß der Blutverlust und die Belästigung des Kaninchens sehr gering waren. In die Ohrtrandvene des anderen Ohres wurden nun 0,075 m Ci Au¹⁹⁸ ad 1 ml Na Cl Lösung schnell injiziert und nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25 und 30 Min. Blutproben zur Ermittlung des Aktivitätsabfalls entnommen. Die Aktivität der Proben wurde im Bohrlochszitillationszähler bestimmt.

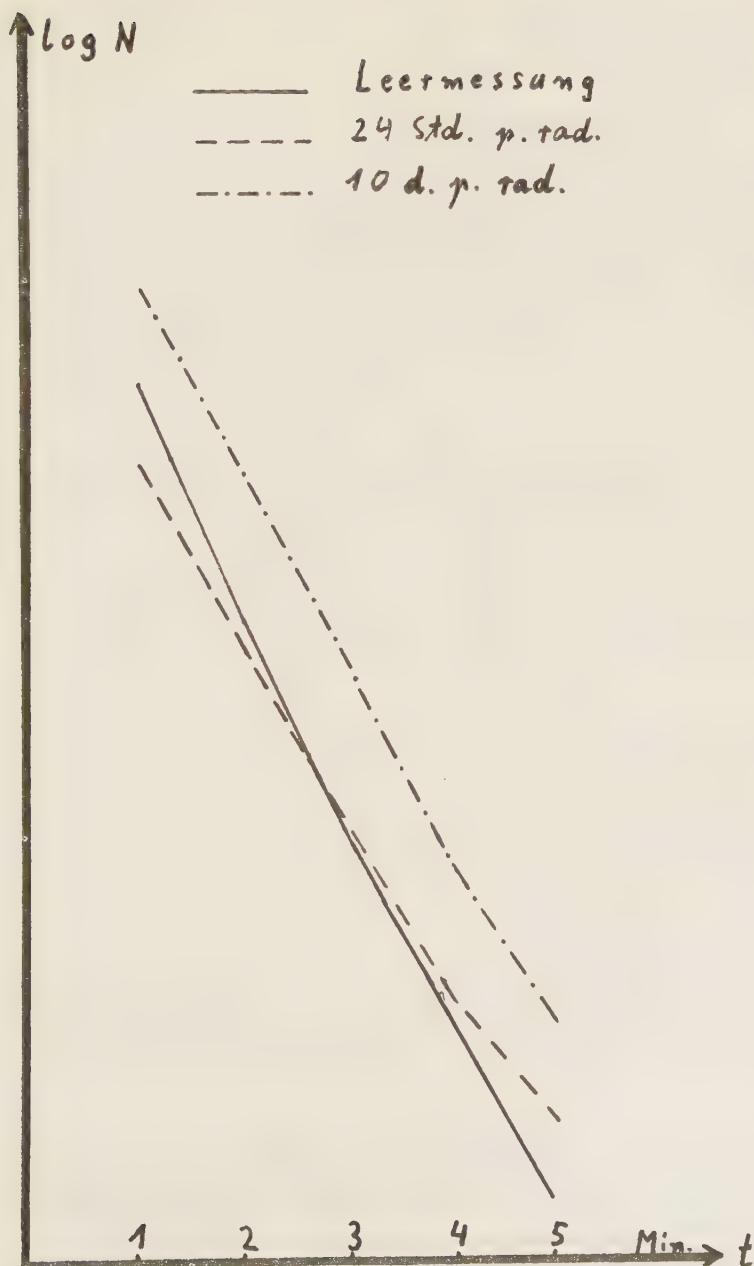
Die auf diese Weise erhaltenen Impulszahlen ergeben, semilogarithmisch gegen die Zeit aufgetragen eine Kurve, die bis zur 6. Min. steil abfällt und etwa ab der 12. Min. konstant bleibt. (Abb. 1) Da es zu ungenau ist, die Clearance graphisch zu ermitteln, diente die Abfallkurve lediglich dazu, die Versuchsergebnisse kontrollieren zu können. Die Berechnung des Regressionskoeffizienten K fusst auf der Exponentialfunktion

$$N = N_0 \times e^{-Kt},$$

wobei N_0 die Zählrate der Anfangskonzentration im Blut, N die Zählrate zur Zeit t und K der Regressionskoeffizient ist. Infolgedessen muß die abfallende Aktivität des Blutes im semilogarithmischen Maßstab sich als Gerade darstellen. (Abb. 2) Tatsächlich erhält man die Gerade aber erst, wenn man von der Zählrate die konstante Rate abzieht. Die konstante Rate setzt sich aus den Größen zusammen, welche die Abweichung von der Gerade bedingen, nämlich aus dem Glasleerwert, dem immer gleichbleibenden Nulleffekt und der Restaktivität des Blutes.

Für die Berechnung der Leberdurchblutung wurden die Werte von der 1. bis zur 6. Min. verwendet. Von diesen Impulszahlen wurde jeweils die konstante Rate abgezogen und der Regressionskoeffizient K nach der von Behringer (6)





angegebenen Formel errechnet.

$$K = \frac{\sum(t_i \times \lg N_i) - \bar{t} \times \sum \lg N_i}{M \times (\sum t_i^2 - \bar{t} \times \sum t_i)}$$

K ist der Regressionskoeffizient.

N_i ist die Zählrate, t_i die jeweils zugehörige Zeit und $\bar{t}$ der Mittelwert aller zur Berechnung herangezogener Zeitpunkte.

$$M = \lg e = 0,4343.$$

Beispiel eines Messprotokolls mit Berechnungsgang für die Klärwertskonstante K anhand des Versuchstiers Nr. 6 der Gruppe A (3 000 r).

Konstante					
Leertest	Rate:	(8. -30. Min.)		724 Imp. /Min.	
N_i (Imp/Min)	N_i (Imp/Min)	$\lg N_i$	t_i /Min.	t_i^2	$\lg N_i \cdot t_i$
9985	9261	3,9666	1	1	3,9666
3554	2830	3,4518	2	4	6,9036
1822	1098	3,0407	3	9	9,1221
1146	423	2,6263	4	16	10,5052
895	171	2,2330	5	25	11,1650
		$\sum$ 15,3184	15	55	41,6625

$$K = \frac{41,6625 - 3 \cdot 15,3184}{0,4343 (55 - 3 \cdot 15)} = - 0,9885$$

Berechnung der konstanten Rate.

t	8	10	13	16	20	25	30 Min.
N	738	745	730	729	679	716	731 Imp.

$\sum N = 5068$, Mittelwert: 724

Sobald aus dem Verlauf der Abklingkurve zu ersehen war, daß das Kolloid schon vor der 13. Min. gänzlich extrahiert war, wurden die Zählraten, auch wenn sie vor der 13. Minute lagen, zur Berechnung der konstanten Rate herangezogen.

Bei Versuchsreihen mit Applikation von essentiellen Phospholipiden wurde den Tieren 24 Std. und 30 Min. vor der Bestrahlung eine Menge von je 75 mg/kg Körpergewicht EPL injiziert.

Die verwendete EPL Substanz lieferte die Firma A. Nattermann, Köln. Eine Ampulle zu 10 ml enthält 500 mg EPL. 1,1 mg α -Tocopherolacetat und 5 mg Pyridoxolhydrochlorid.

Das bei den Versuchen verwendete Radiogold (^{198}Au) stammte vom Radiochemical Center, Amersham/England, hatte eine Halbwertszeit von 2,7 Tagen und wurde als kolloidale Lösung, stabilisiert mit Gelantine und 2,8 % w/v Natrium citrat, geliefert. Die mittlere Teilchengröße betrug 250 Å. Je nach Alter des Kolloids waren zum Erreichen von 0,075 mCi etwa 0,015 - 0,040 mg pro Injektion notwendig.

Damit wurde die Speicherungsfähigkeit der Kaninchenleber bei weitem nicht erreicht, und die Gefahr des "overloading" Effekts ausgeschaltet.

Vetter, H., Falkner, R., Neumayr, A. (83) geben die "overloading" Grenze für mehrmalige Versuche bei einer Partikelgröße von 250 Å für den Menschen mit 1,5 mg an. Auf das Lebergewicht des Kaninchens (70 g) bezogen, würde die "overloading" Grenze hier bei 0,07 mg liegen. H. W. Pabst, J. Klemm und U. Haubold (67) zeigten in entsprechenden Versuchen, daß sich auch bei Kolloidmengen bis zu 0,5 mg/kg die Clearance nicht verändert. Man kann also annehmen, daß die Leistungsfähigkeit des RES der Kaninchenleber noch höher liegt.

Die Röntgenbestrahlung wurde mit dem Tiefentherapie-Gerät "Müller RT 250" durchgeführt. Die Versuchstiere erhielten eine einmalige Bestrahlung mit einer Dosis von 3 000 R bzw. 3 500 R im frontooccipital Bereich. Der Fokus-Haut Abstand betrug 40 cm, die Tubusgröße 10 x 15 cm. Bei einer Filterung von 1,0 mm Cu, einer Spannung von 200 KV und einer Stromstärke von 20 mA ergaben sich für die Dosis von 3 000 R eine Bestrahlungszeit von 27' 20" und für 3 500 R eine Bestrahlungszeit von 31' 33". Die Bestrahlung wurde so durchgeführt, daß der bewegliche Tubus direkt auf den fronto-occipital Bereich des Versuchstieres aufgesetzt wurde. Während der Bestrahlung saß das Kaninchen in einem Holzkasten, der die Gewähr dafür bot, daß der Kopf-Hals Bereich während der Bestrahlung im Bestrahlungsfeld blieb.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet, die alle aus der gleichen Zuchtanstalt kamen und im Durchschnitt 3 500 g wogen. Da die Kreislaufabilität des Kaninchens bekannt ist (62), wurde hier besonders auf gleiche Voraussetzungen hinsichtlich der Versuchstiere und gleiche Bedingungen bei der Durchführung der Versuche geachtet. Alle Tiere wurden nur einmal in den Versuch genommen und nach Abschluß der zehntägigen Versuchsreihe getötet.

C. ERGEBNISSE

Der Mittelwert $\bar{x}$ der Klärwertskonstante K wurde aus 33 verwertbaren Leertests berechnet. Er beträgt 0,82 und liegt damit in der gleichen Höhe wie der von Dobson und Jones (18) angegebene und von Bauer (3) bestätigte Wert von 0,86.

Bei der statistischen Prüfung wurde die Varianz s^2 nach der Formel

$$s^2 = \frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}}{N - 1}$$

berechnet.

Die Summe aller K Werte ohne Strahlenbelastung beträgt: $\sum x_i = 27,013$

Das Quadrat der Gesamtsumme: $(\sum x_i)^2 = 729,7022$

Die Summe der Einzelquadrate: $\sum x_i^2 = 24,2308$

Die Anzahl der Tests: $N = 33$

Der Mittelwert: $\bar{x} = 0,819$

Mit Hilfe dieser Eingangswerte findet man eine Varianz von: $s^2 = 0,0662$ und eine Standardabweichung von $s = 0,2575$.

Bei einem Freiheitsgrad von $N - 1 = 32$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit IW von 5 % ergibt sich ein t_{tab} von 2,03.

Nach der Formel

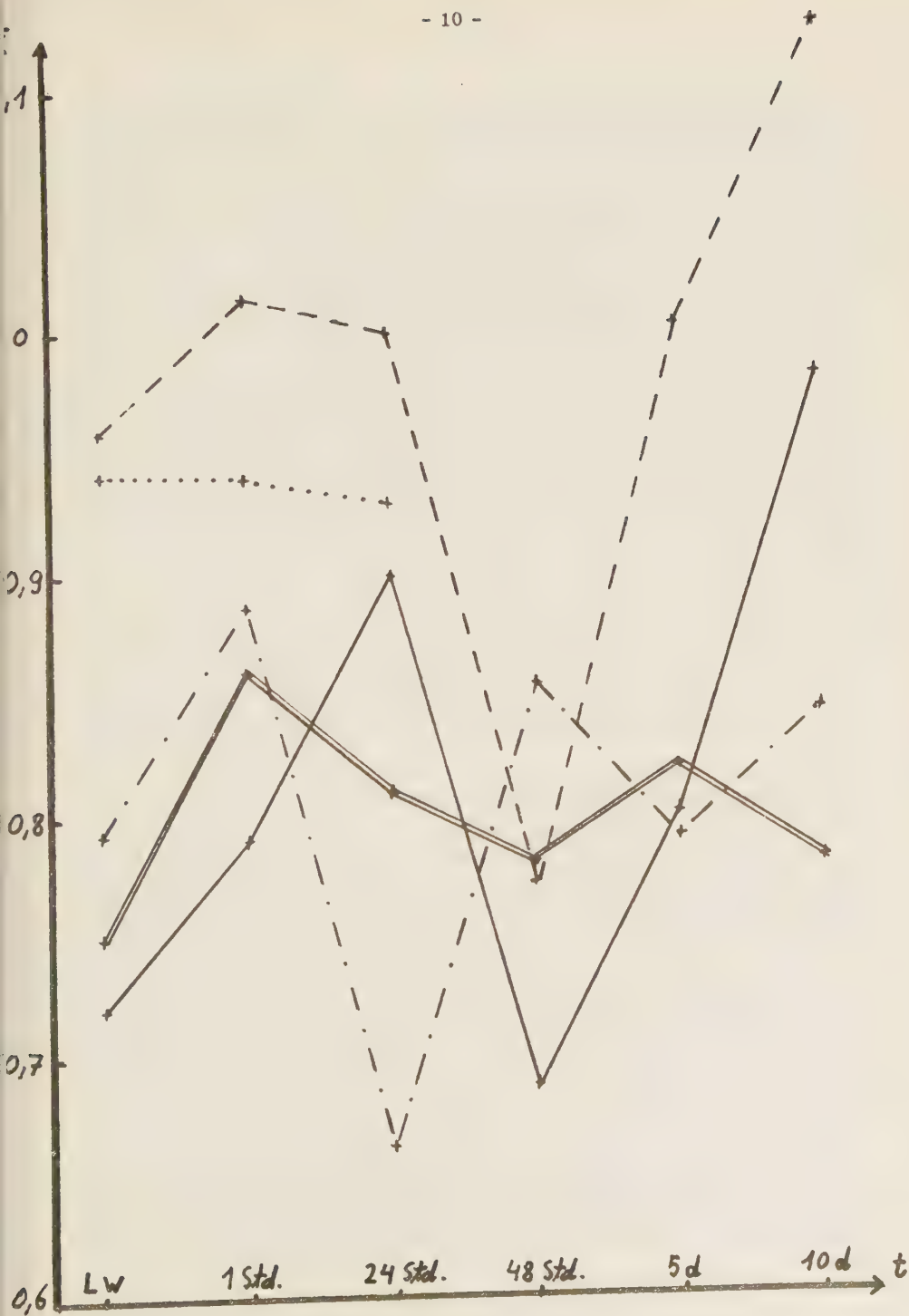
$$VK = t \cdot \sqrt{\frac{s^2}{N}}$$

findet man einen Vertrauenskoeffizienten von 0,09135.

Die obere Vertrauensgrenze liegt somit bei 0,91055, die untere bei 0,72765. Innerhalb der Vertrauensgrenze liegen nur 21,2 %, oberhalb 33,3 % und unterhalb 45,5 % aller K Werte ohne Strahlenbelastung.

Der einem $\bar{x}$ von 0,819 zugehörige Normalbereich $\bar{x} \pm 2S$ reicht von 0,3040 bis 1,3340 und erfasst 91 % aller zufällig vom Mittelwert abweichenden Werte.

Einen Überblick über die Schwankungen der Clearance-Werte aller Gruppen zu den verschiedenen Abnahmezeiten gibt Tabelle B. Die niedrigsten Clearance-Werte in Gruppen ohne EPL sind 24 Std. post rad. zu verzeichnen. In Gruppen mit EPL Applikation ist das Absinken der Werte um 1 Tag auf 48 Std. post rad. verschoben. Mit Ausnahme der Gruppe B sind alle Werte 1 Std. post rad. erhöht.



1. Klinisches Zustandsbild der Versuchstiere nach Bestrahlung

Im Verlauf der zehntägigen Beobachtungszeit konnte man bei allen Versuchstieren die Erscheinungsformen des akuten Strahlensyndroms beobachten, wie sie in der Literatur beschrieben werden (34, 61, 77). Dabei herrschten in den verschiedenen Gruppen unterschiedliche Symptome vor. In der Gruppe A (3 000 R) zeigte sich bei der Hälfte der Tiere Haarverlust, der im Nacken lokalisiert war und in einem Fall auch vor die Löffel bis zwischen die Augenpartie reichte. Ferner konnten Konjunktividen und Rhinitiden mit übermäßiger Sekretabsonderung festgestellt werden. Die vermehrte Infektanfälligkeit dürfte wohl radiogen bedingt sein (77). Während die Versuchstiere der Gruppe A sich nach 5 Tagen schon wieder erholt hatten und sehr lebhaft waren, machten die Tiere, welche mit 3 500 R bestrahlt wurden, über die ganze Beobachtungszeit einen sehr kranken Eindruck. In jeder Gruppe dieses Dosisbereichs starb ein Versuchstier. In der Gruppe C ergaben sich Schwierigkeiten bei der Blutabnahme für den 10 Tage - Wert (Stase, dunkles, beinahe schwarzes Blut) und zwei Tiere hatten zusätzlich eine eitrige Otitis.

Die Versuchstiere der Gruppe D (3 500 R + EPL) hatten alle aufgequollene, ödematöse Löffel. Tier Nr. 2 hatte zusätzlich ein starkes Ödem im Bereich des rechten Auges. Von diesem Kaninchen abgesehen, bildete sich bei allen anderen Versuchstieren diese Erscheinung bis zum zehnten Tag zurück.

In Gruppe E, die als Kontrollgruppe diente, zeigten die Versuchstiere rein äußerlich keine krankhaften Veränderungen.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang noch, daß sich bei Gewichtskontrollen 10 Tage nach der Bestrahlung ergab, daß die Versuchstiere der Gruppe C im Durchschnitt 25 % ihres Körpergewichts verloren, und im gleichen Dosisbereich Tiere, die zuzüglich EPL erhielten (Gruppe D) sogar 29 % Gewichtsverlust aufwiesen. Die Tiere der Gruppe E, die keine Bestrahlung erhielten, zeigten praktisch keinen Gewichtsverlust (- 3 %). Kaninchen, die über einen längeren Zeitraum in den Institutseigenen Stallungen gehalten wurden, zu Versuchen aber nicht herangezogen wurden, zeigten dagegen durchwegs eine Gewichtszunahme.

2. Statistischer Vergleich

Innerhalb der fünf Gruppen wurde für jede Reihe (vor der Bestrahlung, 1 Std., 24 Std., 48 Std., 5 d und 10 d nach der Bestrahlung) Mittelwert, Varianz und

Standardabweichung berechnet. Zusätzlich wurde der Vertrauenskoeffizient sowie die Vertrauensgrenzen für den Mittelwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($2P$) von 5 % berechnet.

Die Anzahl der Messwerte, die sich im Vertrauensintervall befindet, wurde zusätzlich als Prozentzahl jeder Reihe ausgedrückt. Dieser Prozentsatz gibt einen Hinweis auf die Streuung und Wertbarkeit der Versuchsergebnisse. In Bezug auf die Verteilung der Einzelwerte innerhalb der Vertrauensgrenzen weisen alle Reihen eine deutliche Signifikanz auf.

Nach dem statistischen Modell "Vergleich zweier unabhängiger Durchschnitte" wurden alle gleichsinnigen Reihen verschiedener Gruppen miteinander verglichen. Bei diesem Rechengang wurde mit Hilfe des F - Tests die Varianzhomogenität überprüft, die nach dem t Test errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit lässt generell jedoch keine signifikante Differenz erkennen. Das Signifikanzurteil wurde in Tabelle 6 zusammengefasst.

Ferner wurden innerhalb jeder Gruppe jede Reihe mit jeder verglichen (Tabelle 6). Die von vielen Autoren beschriebene signifikante Erhöhung der Leberdurchblutung 24 Std. nach Kopf-Hals Bestrahlung (39, 46, 47, 67, 76, 89) konnte für diesen Dosisbereich statistisch nicht gesichert werden. Einen Überblick über die Veränderung der Clearance-Werte zu den verschiedenen Abnahmezeiten gibt Tabelle 7.

Die statistische Überprüfung der Werte innerhalb der Gruppe A zeigt, daß die Leberdurchblutung gegenüber dem Leerwert 1 Std. nach Bestrahlung um 16,2 % und 24 Std. nach Bestrahlung um 9,4 % ansteigt. Die biologisch höchstzulässige I. W. von 5 % wird jedoch überschritten und die gewonnenen Ergebnisse sind deshalb nicht signifikant. Die Leberdurchblutung verändert sich zu den übrigen Abnahmezeiten nicht signifikant.

In der Gruppe B (3 000 R + EPL) fiel die Leberdurchblutung 1 Std. nach der Bestrahlung um 0,1 %, 24 Std. nach der Bestrahlung um 0,4 % ab. Signifikanz konnte für diese Werte nicht gefunden werden. Der Trend zum Verbleib im Normalbereich stimmt jedoch mit den von Pabst, Klemm und Haubold (67) gemachten Beobachtungen bei dieser Dosis überein. Nach der Bestrahlung mit einer Dosis von 3 500 R zeigte sich 1 Std. nach Bestrahlung ein Anstieg der Durchblutung um 11,2 %, 24. Std. nach Bestrahlung stieg sie um 25,3 % und 48 Std. nach der Bestrahlung fiel die Durchblutung gegenüber dem Leerwert

um 4,2 % ab. Bemerkenswert ist in diesem Dosisbereich die enorme Schwankung zwischen dem 48 Std. Wert und dem 10 Tage Wert. Von - 4,2 % steigt die Durchblutung auf + 38,02 % an.

In der Gruppe D wurden die Versuchstiere ebenfalls mit 3500 R bestrahlt, erhielten aber zusätzlich EPL. Die Durchblutungswerte lagen 1 Std. nach Bestrahlung um 20,8 % über den vor der Strahlenbelastung festgestellten Werten. 24 Std. post radiationem wurde noch eine Steigerung von 10,4 % festgestellt. 48 Std. nach Bestrahlung findet sich ein Absinken unter den Leerwert um 18,7 %.

Die Tiere der Kontrollgruppe E wurden nicht bestrahlt, erhielten jedoch die beiden EPL Injektionen 24 Std. bzw. 80 Min. (80 Min., um dieselben Versuchsbedingungen zu haben) vor Beginn des Versuches. Nach einer anfänglichen Steigerung um 11,3 % fiel die Durchblutung nach 24 Std. um 16,2 %.

D. DISKUSSION

1. Methode

Der Begriff der Clearance wurde 1928 von van Slyke geprägt, und man versteht unter der Clearance (Klärwert) einer Substanz diejenige Plasmamenge in cm^3 , die in einer Minute ganz von dieser Substanz befreit wird. Die Clearance ist eine fiktive (virtuelle) Grösse, da mit ihr eine (hypothetische) Plasmamenge angegeben wird, die völlig von einer Substanz befreit wurde.

Die Methode, die bei diesen Untersuchungen zur Bestimmung der Leberdurchblutung angewendet wurde, beruht auf der Geschwindigkeit der Ausscheidung von kolloidalen Partikeln aus dem peripheren Blut durch das reticuloendotheliale System (Kupffersche Sternzellen). Hierbei ist zu beachten, daß die kolloidalen Partikeln eine entsprechende Grösse haben und nach einmaliger Leberpassage möglichst vollkommen aus dem Blut entfernt werden müssen. Ferner muss die Leber einziges Ausscheidungsorgan sein und die Verschwinderate des Kolloids muß leicht meßbar sein.

Ursprünglich wurde als Kolloid radioaktives Chromphosphat verwandt (Dobson und Jones 1952), die Methode erwies sich aber als unbefriedigend, da eine zu starke Knochenmarksspeicherung auftrat. Mit Hilfe von radioaktivem Goldkolloid glaubte man, diesen Nachteil vermeiden zu können, tatsächlich aber wird man die Knochenmarksspeicherung nie ganz vermeiden können (5, 43). Andere Faktoren außerhalb des RES, welche die Extraktion des Kolloids beeinflussen, sind noch die Durchblutungsgrößen der Leber und intrahepatische Shunts, welche die Umgehung der Sinusoide ermöglichen und zu einer zu niedrigen Durchblutungsangabe führen (8, 80). Die Durchblutungsgrösse hat je nach Steigerung des Leberminutenvolumines eine relative Verminderung bzw. Vergrößerung der Extraktionsrate zur Folge (12). Diese Faktoren sind für die Beurteilung unserer Ergebnisse insofern von untergeordneter Bedeutung, als sie in ihren Dimensionen an Hand der konstanten Rate überschaubar sind.

Ein weit grösserer Nachteil dieser Methode besteht darin, daß eine Beobachtung der Leberdurchblutung über einen grösseren Zeitraum praktisch nicht möglich ist. Bei der Kreislaufstabilität des Kaninchens (35) ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die Leberdurchblutung zeitlichen Schwankungen unterworfen und je nach Reaktion des einzelnen Tieres verändert ist. Diese Schwankungen

können mit unserer Methode nicht erfaßt werden, und möglicherweise ist diese Tatsache für das Abweichen einzelner Clearance-Werte vom Kollektiv verantwortlich. Nach Überprüfung der anderen, zur Leberdurchblutungsmessung geeigneten Methoden (3) und nach Abwägen der Vor- und Nachteile zeigt sich, daß die Goldkolloid-Clearance für unsere Zwecke die geeignetste Methode ist. Sie genügt unseren Anforderungen vollauf, da wir zum Vergleich der Klärwerte lediglich Relativwerte benötigen.

Radioaktives Goldkolloid mit einer Partikelgröße von 250 Å wird bei einer Leberpassage zu 80 - 90 % im RES von Leber und Milz gespeichert. (8, 57, 70). In Anlehnung an die Ergebnisse anderer Autoren, die eine Partikelgröße von etwa 300 Å für optimal halten (4, 43), glauben wir, daß diese Partikelgröße besonders geeignet ist, da 55 Å große Partikel nur zu 50 - 60 % nach einmaligem Leberdurchfluß aus dem Serum beseitigt werden und zu große Partikel zu Komplikationen bei der Lungenpassage führen würden (4, 57).

Wie aus eigenen Messungen hervorgeht, liegt die Impulszahl der konstanten Rate im Durchschnitt um etwa 20 % über dem Nulleffekt. Die im Blut verbleibende Restaktivität muß folglich sehr gering sein, was ein Beweis dafür ist, daß radioaktives Goldkolloid mit einer mittleren Teilchengröße von 250 Å zur Messung der Leberdurchblutung geeignet ist. Ferner bestätigen diese Ergebnisse die Ansicht, daß das Kolloid nach einmaliger Passage zu 80 - 90 % extrahiert wird.

Goldkolloid hat gegenüber anderen Substanzen den Vorteil, daß es technisch leicht herzustellen, einfach zu sterilisieren und dauerhaft zu stabilisieren ist. Au¹⁹⁸ erleidet im Organismus keine Veränderungen und ist nicht stoffwechselaktiv (8). Gegenüber anderen Kolloidlösungen hat Goldkolloid den Vorteil, durch die einfache Herstellung die Gewähr für gleiche Partikelgröße zu geben. Durch die verhältnismäßig kurze Halbwertszeit von 2,7 d ist die Belastung für den Organismus zumutbar. Zugleich hat die kurze Halbwertszeit aber auch den Nachteil, daß nach 10 Tagen verhältnismäßig viel Kolloid injiziert werden muß, um die erforderliche Aktivität (75 µCi) zu erhalten. Inwieweit durch eine relativ hohe Kolloidapplikation die Phagositoseleistung des RES beeinflusst wird, ist nicht eindeutig geklärt. Barrow et al. (2) stellten fest, daß die Strahlenwirkung des Goldkolloids die Phagocytoseleistung des RES nicht beeinflusst. Vetter und Veall (84) gaben bei Injektion von 50 µCi die Strahlenbelastung der Leber durch das inkorporierte Gold mit 2,5 R an. Es bleibt aber zu überlegen,

inwieweit die Kupferzellen durch die Anreicherung mit Goldkolloid in ihrer Funktionstüchtigkeit beeinträchtigt werden. Morgenroth (64) berichtet von einer Schädigung sinusoidnaher Parenchymzellen und der Umgebung der Kupferschen Sternzellen, die zeitabhängig und 96 Std. nach Applikation wieder zurückgebildet ist. Pfander und Poppe fanden infolge selektiver Speicherung im RES eine unerwünscht hohe Nebenwirkung (72). Brauer (12) berichtet von einer Vergrößerung der Extraktionsrate aus haemodynamischen Gründen infolge zunehmender Kolloidkonzentration. Wie entsprechende Versuche zeigten, wird die Clearance aber auch bei größeren Kolloidmengen bis zu 0,5 mg/kg nicht verändert (67).

Gegenüber anderen Clearancemethoden (BSP, IG) hat die Goldkolloid-Clearance den Vorteil, daß sie unabhängig von der Leberparenchymfunktion ist. Sie erfaßt die echte Leber-Gesamtdurchblutung und ihr Wert ist ein Maß für die Durchblutung der funktionierenden Sinusoide. Da die Extraktion des verwendeten Goldkolloids nur etwa 85 % beträgt, wird der durch die Leber fließende Teil des Blutvolumens durch den K-Wert zu niedrig bestimmt, und zwar proportional der Kolloidmenge, die von der Leber bei einmaligem Durchfluß nicht aufgenommen wird. Da auch die extrahepatisch gespeicherte Kolloidmenge nicht genau bekannt ist (5, 43), bleibt der gefundene Klärwert nur ein Relativwert der Leberdurchblutung.

2. Möglichkeiten der Beeinflussung der Leberdurchblutung nach Kopf-Hals Bestrahlung

Die Vielfalt der chemischen und physikalischen Reaktionsabläufe nach einer Strahlenbelastung macht es sehr schwierig, allgemein gültige Aussagen über den Weg zu treffen, der zwischen Absorption der durch die Strahlung zugeführten Energie und der Veränderung an der lebenden Zelle liegt. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß man in der Literatur schon bei so grundlegenden Fragen wie der nach der Strahlenempfindlichkeit der Leber auf verschiedene Auffassungen trifft (9, 10, 28, 56, 89). Direkte Vergleiche anzustellen ist beinahe unmöglich, da keine einheitlichen Versuchsbedingungen bestehen. Soweit jedoch über Kopf-Hals Bestrahlungen berichtet wird (39, 75, 76, 89), besteht Einigkeit darüber, daß die Leber selbst und ihre Funktion Veränderungen erfahren. Scherer (75) berichtet, daß die von ihm gefundenen Veränderungen der Leber nach Kopf-Hals Bestrahlung denen nach Totalbestrahlung nicht nachstanden. Er zieht daraus den Schluss, daß "Fernwirkungen bestehen, durch die das

Stoffwechselorgan Leber auf humoralem oder neuroendokrinem Weg beeinflusst wird".

Die Beeinflussbarkeit des sympathischen Nervensystems durch Röntgenstrahlen ist allgemein bekannt (28, 36), und so liegt es nahe, die Störungen der Leberfunktion nach Kopf-Hals Bestrahlungen als "Reaktion der mitbestrahlten Nervengebiete (Sympathisches System und Rückenmark) auf die nervöse Steuerung der Leberdurchblutung" zu deuten (67).

Angaben über strukturelle und funktionelle Schädigungen des sympathischen Nervensystems durch ionisierende Strahlen macht Arbusow und Mitarbeiter (1). Er berichtet von einer Hemmung der bedingten Reflexe, von destruktiven Prozessen in den Ganglien und von der Ausbildung einer Hemmung im Bereich der sympathischen Halsganglien.

Ein Hinweis auf die nervöse Steuerung der Leberdurchblutung ist auch die Steigerung der Leberdurchblutung nach periduraler bzw. paravertebraler Novocain-Blockade (51).

Da das Pfortadersystem in besonderem Maße mit der Leistung des Herzens verbunden ist ("dritter Vorhof"), muß man auch in Erwägung ziehen, inwieweit eine Änderung des Herzminutenvolumen eine Auswirkung auf den Leberblutfluss hat (39, 59, 76).

Das Pfortadergebiet gehört ja funktionell zum Niederdrucksystem. Da der gesamte Gefäßbezirk relativ groß und weichwandig ist, haben schon geringste Druckveränderungen beträchtliche Verschiebungen des Blutvolumens zur Folge. Beim Menschen ist beispielsweise beim Übergang von der aufrechten Haltung in die Horizontallage eine Durchblutungssteigerung der Leber um 40 % beschrieben worden (85). Soweit derartige Durchblutungsänderungen überhaupt auf den Kreislauf des Kaninchens übertragbar sind (62), haben wir durch die Verwendung des Kaninchenkastens für eine gleichbleibende Stellung der Tiere während der Versuche gesorgt. In Anbetracht der enormen, druckabhängigen Durchblutungsänderungen wäre zu diskutieren, ob nicht primär eine Änderung des intraabdominellen Druckes und erst in zweiter Linie die Vasomotorik unter physiologischen Bedingungen für eine Änderung der Leberdurchblutung verantwortlich ist.

Zu diskutieren ist auch noch die Möglichkeit einer Veränderung der Leberdurchblutung durch endokrinen Einfluss. Zum einen besteht die Möglichkeit, daß

übergeordnete Zentren durch den Strahlenreiz über das sympathische System stimuliert werden und ihrerseits in den Regulationsmechanismus eingreifen, und andererseits liegt es nahe, auf eine Beteiligung der Schilddrüse zu schliessen (67), da dieses Organ im Bestrahlungsbereich liegt und seiner Funktion nach zu solchen Veränderungen durchaus in der Lage wäre. Wie entsprechende Untersuchungen zeigten (40), verstärkt das in der Schilddrüse gebildete Thyroxin infolge seiner Stoffwechsel anregenden Eigenschaften den Bestrahlungseffekt, und nach Staechelin (81) steigert Thyroxin die Atmung der Lebermitochondrien.

Ein wesentlicher Faktor in der Beurteilung der Strahlenwirkung ist die Stärke der Röntgenbelastung. Nach Rajewsky (73) treten für jeden Dosisbereich charakteristische Veränderungen auf. Anhand der Schädigungskurve stellte er fünf Dosisbereiche auf, innerhalb derer die Strahlenwirkung die gleiche ist. Für das Kaninchen haben Pabst, Klemm und Haubold (67) für drei Dosisbereiche typische Veränderungen gefunden. Nach einer Reizphase unter 1 000 R Kopfhals Bestrahlung kommt es zu einer Interferenzzone und ab 3 000 R kommt es zu einer Depression der Leberdurchblutung. Diese signifikant gesicherten Ergebnisse können durch unsere Untersuchungen dahingehend erweitert werden, daß im Dosisbereich über 3 000 R neben einer Depression der Leberdurchblutung eine völlige Entgleisung des Regulationsmechanismus in Erwägung zu ziehen ist.

3. Schutzwirkung von essentiellen Phospholipiden

Ohne genaue Kenntnis der Wirkungsmechanismen ionisierender Strahlen wird die Deutung von Wirkungsmechanismen des Strahlenschutzes immer Stückwerk bleiben. Wie das Schrifttum zeigt, mangelt es nicht an Hypothesen und Erklärungsversuchen, wie man sich den Schutzeffekt einzelner Substanzen vorstellt. Bei allen Ergebnissen aber handelt es sich um empirisch gewonnene Resultate, die nur eine symptomatische Beurteilung einzelner Erscheinungsformen der Strahlenkrankheit und ihrer Beeinflussung durch EPL zulassen.

Durch die unmittelbare Beteiligung der Leber bei der Überwindung von Strahlenschäden ist anzunehmen, daß EPL als ausgesprochener "Leberschutzstoff" (38, 51, 58) eine gezielte Behandlung des Strahlenschadens ermöglicht. EPL unterstützt die Leber, indem es dem Organismus in Form der Cholinphospholipid-Fraktion sozusagen Fertigprodukte anbietet, die normalerweise erst von der Leber synthetisiert werden müssen. Eine Schädigung der Leber infolge

einer momentanen Syntheseüberforderung derjenigen Stoffe, die zur Kompensation der Strahlenschäden benötigt werden, könnte dadurch vermieden werden. Phospholipide sind unvertretbar als Vermittler bei Mobilisierung, Transport und Verwertung am Zellstoffwechsel beteiligt. Offenbar sind die essentiellen Phospholipide auf Grund ihrer eminenten Bedeutung für das unmittelbare Zelleben auf das engste mit entscheidenden biochemischen Abläufen speziell auch in der Leberzelle verwoben (71). Untersuchungen von Tulpule und Williams (82) zeigten, daß die zellständigen Fermente durch Phospholipide im Mitochondrium fixiert werden. Möglicherweise ergibt sich durch diese Funktion der essentiellen Phospholipide ein Ansatzpunkt für eine Schutzmöglichkeit, da die Bedeutung der enzymatischen Störungen nach einer Röntgenbestrahlung doch ganz erheblich zu sein scheint (17, 74, 86). Nach Petrushka (69) sind Phospholipide an den Umsetzungsprozessen in den Mitochondrien maßgeblich beteiligt. In diesen Zusammenhängen ist auch die Wirkungsweise der essentiellen Phospholipide zu suchen, denn sicherlich vermag EPL den ionisierenden Strahlen ihre Toxizität nicht zu nehmen, indem es die Zellen immun gegen ihre Einstrahlung macht, etwa, indem EPL die bei der Bestrahlung frei werdende Radikale zu binden vermag und so eine energetische Anreicherung bestrahlter Molekülverbände verhindern kann.

Es ist vielmehr anzunehmen, daß die teilweisen Erfolge mit EPL bei der Behandlung des Strahlensyndroms (25, 37, 38, 68, 85) auf einer Stützfunktion beruht, die es dem Organismus ermöglicht, den durch den Strahlensult gesetzten Schaden zu überwinden. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß mit EPL behandelte Tiere nach der Bestrahlung die Symptome der Strahlenkrankheit zeigen, die Schäden aber schneller überwinden und früher eine Regeneration eintritt. Wenn die Schutzwirkung von EPL aber in verbesserten Regenerationsmöglichkeiten strahlengeschädigter Gewebe beruht (15, 38, 51) ist seine Schutzwirkung aber auch dosisabhängig (38). In Dosisbereichen, die irreversible Schäden setzen, muß EPL demnach wirkungslos sein. Dieser Umstand könnte eine Erklärung dafür sein, daß bei einer Dosis von 3 000 R bzw. 3 500 R bei unseren Untersuchungen kein signifikanter Schutzeffekt nachgewiesen werden konnte.

Die Wirkung der EPL-Substanz ist auch von Faktoren abhängig wie der Applikationsform, der Konzentration oder dem Zeitfaktor. Ausgehend von der Erfahrung, daß die meisten chemischen Schutzsubstanzen im allgemeinen wirkungslos sind, wenn sie nach der Bestrahlung verabreicht werden (53, 61), wählten

wir die Zeitpunkte 24 Std. und 30 Min. ante rad. als Applikationszeit. Durch die Aufteilung der Injektion erreichten wir einerseits einen Einbau der Schutzsubstanzen schon vor der Bestrahlung und damit die volle Entfaltung ihres Wirkungsspektrums, und andererseits hatten wir durch die zweite Injektion die Gewissheit, daß die Substanz während der Bestrahlung wirksam werden konnte. Diese Faktoren scheinen von erheblicher Bedeutung zu sein, da der Zustand und das Funktionsstadium der Leber zur Zeit der Bestrahlung in Zusammenhang mit dem Ausmaß der eintretenden Schädigung zu stehen scheint (86). Gregl (37) fand eine Steigerung der Überlebensrate um 20 % bei zweimaliger Applikation von EPL während und 7 Tage nach der Bestrahlung. Da die Leber nach Bestrahlung mit letaler Dosis im Finalstadium eine beinahe völlige Fettent-speicherung zeigt (22), ist möglicherweise die Applikation zum richtigen Zeitpunkt entscheidend, nämlich dann, wenn die Phospholipide am dringendsten benötigt werden. Auf Grund dieser Überlegung ist eher eine hohe Dosierung der Schutzsubstanzen erstrebenswert, zumal nach Angaben des Herstellers nicht die Über-, sondern die Unterdosierung zu vermeiden ist, was auch den Erfahrungen von Kautzsch entspricht. Mit der hepatotropen Wirksamkeit verbindet sich bei EPL eine hervorragende Verträglichkeit, frei von unerwünschten Nebenwirkungen. Da EPL auch bei höchster Dosierung unschädlich ist, und somit als atoxisch bezeichnet werden kann (48, 41, 71), sollte man deshalb so massiv dosieren, wie es im Fall der Strahlenkrankheit erforderlich zu sein scheint.

Gregl (37) diskutiert unter anderem die Möglichkeit, daß EPL den steigenden Bedarf des strahlengeschädigten Gewebes an essentiellen Fettsäuren deckt. Sehr wahrscheinlich wird durch die Senkung des Brenztraubensäurespiegels auch die Glykogeneinlagerung begünstigt. Ferner kann die Leber die Phosphatidsynthese nicht in erforderlichem Maße aufrechterhalten und dieser Mangel könnte von EPL ausgeglichen werden. Eine günstige Auswirkung könnte auch der Vitamin B Anteil des Praeparates haben. Gregl kommt nach diesen Diskussionspunkten jedenfalls zu dem Schluß, daß EPL ein wirksames Pharmakon zur Behandlung des Strahlensyndroms ist.

Nach den günstigen Erfahrungen mit EPL bei der Behandlung der Arteriosklerose scheint es möglich zu sein, daß der Angriffspunkt an den Gefäßen zu suchen ist und zwar sowohl an den Gefäßen, die das Zentralnervensystem versorgen, als auch an den Lebergefäßen selbst (68). Diese Schutzwirkung kann man sich so vorstellen, daß alle Erscheinungsformen der Gefäßschädigung, wie sie nach relativ hoher Bestrahlungsdosis auftreten (13, 33, 35, 67,

88), durch EPL günstig beeinflusst werden. Eine ausgesprochen antinekrotische Wirkung von EPL, speziell auch für das Lebergewebe stellte Eger (87) fest.

Da ja bekannt ist, daß Röntgenstrahlen eine ausgesprochene Membranwirksamkeit haben (7, 14, 45, 64, 74) ist die Funktion der essentiellen Phospholipide bei der Aufrechterhaltung der Membranpermeabilität von Wichtigkeit. Hier scheint in Anbetracht der Vielfalt der Reaktionsabläufe nach einer Strahlenbelastung der wahrscheinlichste und wirkungsvollste Ansatzpunkt einer Schutzwirkung zu bestehen. Bisher sind hier die Zusammenhänge im einzelnen noch nicht zu übersehen und es wäre falsch, aus der Fülle von einzelnen Beobachtungen einen vorschnellen Schluß auf die Wirkungsweise essentieller Phospholipide ziehen zu wollen. Solange exaktere Kenntnisse noch ausstehen wird man gezwungen sein, sich therapeutisch weiterhin an die Empirie zu halten.

E. TABELLEN

Tabelle 1

Clearance-Werte der Gruppe A (Dosis 3 000 r)

N	v. d. Bestr.	1 Std	24 Std	48 Std	5d	10d
1	0,676	0,863	0,997	0,639	/	0,743
2	0,543	0,749	0,485	0,704	0,889	/
3	0,673	0,767	0,719	1,012	0,847	/
4	0,717	0,649	0,740	0,706	0,653	0,740
5	0,789	0,654	1,049	/	/	0,836
6	0,988	1,039	0,798	0,951	0,818	0,897
7	0,933	1,114	1,008	0,853	0,937	0,584
8	0,657	1,084	0,703	0,804	0,879	0,752
9	0,737	0,881	0,844	0,642	0,729	0,837

Σx_i	6,713	7,793	7,343	6,313	5,752	5,389
$(\Sigma x_i)^2$	45,0644	60,7309	53,9197	39,8287	33,0855	29,0413
$\bar{x}$	0,7458	0,8658	0,8158	0,7888	0,8217	0,7698
Σx_i^2	5,1629	7,0058	6,2536	5,1170	4,7852	4,2104

Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung
und Vertrauensgrenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

N t	$\bar{x}$	s	Ni i. %v. N innerh.	obere untere Vertrauensgr.	Vertr. Koeffiz.
9 LW	0,7458	0,1414	6 66 %	0,8539 0,6377	0,1081
9 1Std	0,8658	0,1836	4 44 %	1,0061 0,7255	0,1403
9 24St	0,8158	0,1803	5 55 %	0,9538 0,6778	0,1380
8 48 St	0,7888	0,1462	4 50 %	0,9112 0,6664	0,1224
7 5d	0,8217	0,1077	5 71 %	0,9197 0,7237	0,0980
7 10d	0,7698	0,1077	5 71 %	0,8778 0,6718	0,0980

Tabelle 2

Clearance-Werte der Gruppe B (Dosis 3 000 r + EPL)

N	v. d. Bestr.	1 Std.	24 Std.
Nr. 1	0,958	0,898	1,064
Nr. 2	1,032	1,043	0,942
Nr. 3	1,004	1,028	1,014
Nr. 4	0,810	0,941	0,889
Nr. 5	0,911	0,801	0,788
$\sum x_i$	4,715	4,711	4,697
$(\sum x_i)^2$	22,2312	22,1935	22,0618
$\bar{x}$	0,9430	0,9422	0,9394
$\sum x_i^2$	4,4778	4,4616	4,4589

Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Vertrauensgrenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

N t	$\bar{x}$	s	N i i. % v. N innerh.	obere untere Vertrauensgr.	Vertr. Koeffiz.
5 LW	0,9430	0,0775	5 100 %	1,1453 0,8013	0,1720
5 1Std	0,9422	0,0742	4 80 %	1,1475 0,8637	0,1419
5 24St	0,9394	0,0975	5 100 %	1,2626 0,7681	0,2473

Tabelle 3

Clearance-Werte der Gruppe C (Dosis 3 500 r)

N	v. d. Bestr.	1 Std.	24 Std.	48 Std.	5d	10d
1	0,568	0,680	1,155	/	/	/
2	1,057	0,958	1,635	0,996	1,063	1,313
3	0,705	0,916	0,641	0,643	0,532	1,025
4	0,550	0,622	0,627	0,571	0,614	0,790
5	0,664	0,665	0,623	0,644	0,730	/
6	0,631	0,617	0,676	0,733	0,749	/
7	0,858	1,104	0,962	0,544	1,113	0,813
$\sum x_i$	5,033	5,562	6,319	4,131	4,801	3,941
$(\sum x_i)^2$	25,331	30,9358	39,9297	17,0652	23,0496	15,5315
$\bar{x}$	0,719	0,7945	0,9027	0,6885	0,8001	0,9853
$\sum x_i^2$	3,8143	4,6475	6,5815	2,9792	4,1224	4,0595

Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Vertrauensgrenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

N	t	x	s	Ni i. %v. N innerh.	obere Vertrauensgr.	untere Vertrauensgr.	Vertr. Koeffiz.
7	LW	0,7190	0,1806	5 71 %	0,8849	0,5532	0,1659
7	1Std	0,7945	0,1949	6 86 %	0,9738	0,6152	0,1793
7	24St	0,9027	0,3850	6 86 %	1,2548	0,5506	0,3521
6	5d	0,8001	0,2369	3 50 %	1,0481	0,5521	0,2480
4	10d	0,9853	0,2429	4 100 %	1,3710	0,5996	0,3857

Tabelle 4

Clearance-Werte der Gruppe D (Dosis 3 500 r + EPL)

N	v. d. Bestr.	1 Std.	24 Std.	48 Std.	5d	10d
1	0,656	/	1,002	0,798	1,020	1,300
2	0,729	0,949	0,706	0,663	0,847	/
3	1,195	1,575	/	0,597	1,521	1,328
4	0,997	1,019	0,901	0,812	0,839	/
5	1,189	1,147	1,047	0,845	1,102	0,874
6	0,991	1,098	1,649	0,959	1,009	1,032
$\sum x_i$	5,760	5,788	5,305	4,674	6,338	4,534
$(\sum x_i)^2$	33,1776	33,5009	28,1430	21,8462	40,1702	20,5571
$\bar{x}$	0,960	1,1576	1,0610	0,7790	1,0563	1,1335
$\sum x_i^2$	5,7794	6,9405	6,1296	3,7256	7,0075	5,2823

Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Vertrauensgrenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

N	t	x	s	Ni i. %v. N innerh.	obere Vertrauensgr.	untere Vertrauensgr.	Vertr. Koeffiz.
6	LW	0,9600	0,3464	6 100 %	1,3231	0,5969	0,3631
5	1St	1,1576	0,2453	4 80 %	1,4620	0,8532	0,3044
5	24St	1,0610	0,3538	4 80 %	1,5002	0,6218	0,4392
6	48St	0,7790	0,1300	4 67 %	0,9152	0,6428	0,1362
6	5d	1,0563	0,2500	5 83 %	1,3184	0,7942	0,2621
4	10d	1,1335	0,2186	4 100 %	1,4801	0,7869	0,3466

Tabelle 5

Clearance-Werte der Gruppe E (Keine Bestrahlung, nur EPL Applikation)

N	v. d. Bestr.	1 Std.	24 Std.	48 Std.	5d	10d
1	1,3887	0,9976	0,9158	0,8218	0,7288	0,7620
2	0,8987	0,8967	1,0296	0,8981	0,9305	0,8467
3	0,4780	0,9259	0,8547	0,9594	0,8173	1,1069
4	0,5949	0,8326	0,7767	0,7501	0,8953	0,6556
5	0,7356	0,8891	0,2487	0,7086	0,7730	0,8352
6	0,6763	0,7904	0,1471	0,9985	0,6034	0,8571
$\sum xi$	4,7722	5,3323	3,9726	5,1365	4,7483	5,0635
$(\sum xi)^2$	22,7738	28,4334	15,7815	26,3836	22,5463	25,6390
$\bar{x}$	0,7954	0,8887	0,6621	0,8560	0,7913	0,8439
$\sum xi^2$	4,3179	4,7664	4,0657	4,4628	3,8259	4,3831

Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Vertrauensgrenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

N	t	x	s	Ni. i. %v. N innerh.	obere	untere	Vertr. Vertrauensgr. Koeffiz.
6	LW	0,9357	0,2437	5 83 %	1,1914	0,6799	0,2557
6	1St	0,9167	0,0633	4 67 %	0,9809	0,8525	0,6425
6	24St	0,8570	0,2100	4 67 %	1,0767	0,6373	0,2197
6	48St	0,7508	0,1118	4 67 %	0,8664	0,6352	0,1157
6	10d	0,6788	0,3539	5 83 %	1,0502	0,3074	0,3714

Tabelle 6

Signifikanzurteil innerhalb der Gruppen

Reihe	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
L/1Std	(-)	----	-----	--	----
L/24Std	---	----	--	---	---
L/48Std	----	----	----	--	----
L/ 5d	----	/	----	---	----
L/10d	----	/	(+)	--	----
1/24Std	---	/	---	---	--
1/48Std	--	/	---	+	----
1/5d	----	/	---	---	----
1/10d	--	/	--	----	----
24/48Std	----	/	(+)	(+)	--
24/5d	----	/	---	----	---
24/10d	----	/	----	----	--
48/5d	----	/	---	(+)	----
48/10d	----	/	(+)	+	----
5/10d	----	/	--	----	----

Signifikanzurteil zwischen den Gruppen

Gruppe	LW	1 Std.	24 Std.	48 Std.	5 d	10 d
A/B	(-)	-	(-)	/	/	/
A/C	---	--	--	-	----	+
A/D	+++	++	(-)	----	+	+++
A/E	---	----	--	-	----	-
B/C	+++	(-)	/	/	/	/
B/D	----	+	--	/	/	/
B/E	/	-	-	/	/	/
C/D	(-)	++	-	-	+	--
C/E	---	-	-	-	----	-
D/E	-	++	(-)	-	++	++

Tabelle 7

Veränderung der Clearance-Werte verschiedener Gruppen

Reihe	Gruppe A 3000 r	Gruppe B 3000 r + EPL	Gruppe C 3500 r	Gruppe D 3500 + EPL	Gruppe E NurEPL
LW/ 1Std.	0,74 - 0,86	0,943-0,942	0,71-0,79	0,96-1,16	0,79-0,88
	+ 0,12	- 0,001	+ 0,08	+ 0,20	+ 0,09
	I. W. 10%	I. W. 99%	I. W. 55%	I. W. 15%	I. W. 55%
	+ 16,2%	- 0,105%	+ 11,2%	+ 20,8%	+ 11,3%
LW/ 24Std.	0,74 - 0,81	0,943-0,939	0,71-0,90	0,96-1,06	0,79-0,66
	+ 0,07	- 0,004	+ 0,18	+ 0,10	- 0,13
	I. W. 30%	I. W. 95%	I. W. 15%	I. W. 50%	I. W. 45%
	+ 9,4%	-0,42%	+ 25,2%	+ 10,4%	- 16,2%
LW/ 48Std.	0,74 - 0,78		0,71-0,68	0,96-0,78	0,79-0,85
	+ 0,04		- 0,03	- 0,18	+ 0,06
	I. W. 60%		I. W. 85%	I. W. 25%	I. W. 75%
	+ 5,4%		- 4,2%	- 18,7%	+ 7,5%
LW/ 5d	0,74 - 0,82		0,71-0,81	0,96-1,06	0,79-0,79
	+ 0,08		+ 0,1	+ 0,10	/
	I. W. 30%		I. W. 55%	I. W. 50%	
	+ 10,8%		+ 14,08%	+ 10,4%	
LW/ 10d	0,74 - 0,77		0,71-0,98	0,96-1,13	0,79-0,84
	+ 0,03		+ 0,27	+ 0,17	+ 0,05
	I. W. 70%		I. W. 7%	I. W. 25%	I. W. 75%
	+ 4,05%		+ 38,02%	+ 17,6%	+ 6,3%

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die Kaninchen wurden mit 3 000 r bzw. 3 500 r im Kopf-Hals Bereich bestrahlt. Die Hälfte der Versuchstiere eines jeden Dosisbereichs erhielt zusätzlich 75 mg EPL pro kg Körpergewicht injiziert und eine Kontrollgruppe bekam nur EPL verabreicht, ohne einer Strahlenbelastung ausgesetzt zu werden. Mit Hilfe der radioaktiven Goldkolloidclearance wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen in je 6 Tests pro Tier der Einfluss ionisierender Strahlen auf die Leberdurchblutung untersucht. Eine signifikante Veränderung konnte nicht gefunden und eine signifikante Schutzwirkung durch EPL nicht nachgewiesen werden. Ein Vergleich mit Ergebnissen in niedrigeren Dosisbereichen (76, 89) lässt vermuten, daß die Regulationsmechanismen für die Leberdurchblutung durch die hohe Strahlenbelastung dekompensiert werden.

G. LITERATURHINWEISE

1. Arbusow, S. J., A. M. Staschkow und W. P. Korotkowa
Pathologisch-physiologische Untersuchungen einiger Besonderheiten der Strahlenschäden und des chemischen Schutzes bei intakten und sympathektomierten Tieren.
Strahlentherapie 120 (1963) 87
2. Barrow, J., Tullis, J. L. and Chambers, F. W.
Effect of x Radiation and Antihistamine Drugs on the Reticulo-Endothelial System Measured with Colloidal Radiogold.
Am. J. of Physiol. 164, 822 (1951)
3. Bauer, B.
Versuche zur Beeinflussung der Leberdurchblutung beim Kaninchen im Hinblick auf balneologische Massnahmen.
Diss. München (1966)
4. Becker, G., Schneider, K. W.
Ein Beitrag zur Leberfunktionsdiagnostik (Hepatogramm) mit radioaktivem, kolloidalem Gold (Au¹⁹⁸)
Strahlentherapie 124 (1964) 205
5. Becker, J. und Th. Fliedner
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
III (1958)
6. Behringer, W.
Isotopenstudie über die Wirkung physikalischer, therapeutischer Maßnahmen auf die Leberdurchblutung
Diss. München (1962)
7. Bergeder, H. D.
Untersuchungen zum Einfluß ionisierender Strahlen auf Zellmembranen
Strahlentherapie 114(1961) 406
8. Biozzi, G., Halpern, B. N. et Stiffel
La cinétique de l'épuration sanguines des suspensions colloïdals comme mesure de la circulation hépatique
Strahlentherapie Sdb. 38, 93 (1958)
9. Birzle, H., K. Beck, E. Dietrich
Habil.-Schrift Freiburg 1965
Strahlentherapie 133 (1967) 602
10. Bollinger, A. und K. Inglis
Experimental liver disease produced by x ray irradiation of exposed organ.
J. Path. Bact. 36 (1933) 16
11. Brauer, R. W.
Liver circulation and function
Physiol. Rev. 43, 115 (1963)
12. Brauer, R. W., Leong, G. F., Mc. Elroy, R. F. and Holloway, R. J.
Circulatory Pathways in the Rat Liver as Revealed by P³² Chromic Phosphate Colloid Uptake in the Isolated Perfused Liver Preparation
Am. J. of Physiol. 184, 593 (1956)

13. Braun, H. Morphologische Frühveränderung im Zytoplasma der Leberzelle nach Röntgenbestrahlung
Strahlentherapie 117 (1962) 134
14. Breuer, H. und H.K. Parchwitz
Strahlentherapie 110, (1959) 451
15. Bros., W., T. Orowski und R. Bandura
Zur Therapie von experimentellen Leberschäden
Zbl. Chir. 87 1765 (1962)
16. Comsa, J. Die endokrinen Drüsen im experimentellen Strahlensyndrom
Strahlentherapie 126 (1965) 541
17. Danysz, A., Kocmierska-Grotzka, B., Wisniewski, K., Killar, M.
Einfluß der Bestrahlung auf das Verhalten einiger Enzyme beim Meerschweinchen
Strahlentherapie 135 (1968) 90
18. Dobson, E.L. and Jones, H.B.
The Behaviour of Intravenous by Injected Particulate Material
Act. Med. Scand. Suppl. 273 144, 1 (1952)
19. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
J.R. Geigy AG Basel 1960
20. Dorfman, A., Schiller, S.
Recent Progress in Hormone Research. Proc. of the
Laurentian Hormone Conference
14 (1958) 427
21. Eberhagen, D., Hartung, R., Zöllner, N.
Die Lipoidveränderungen in verschiedenen Rattenorganen nach Ganzkörperbestrahlung mit letalen Röntgendosen
II Das Verhalten der Leberphosphatide und ihrer Fettsäuren
Strahlentherapie
22. Eberhagen D., Röder, K.
Die Lipoidveränderungen in verschiedenen Rattenorganen nach Ganzkörperbestrahlung mit letalen Röntgendosen
V Das Verhalten der Leberfettfraktion.
Strahlentherapie 135 (1968) 254
23. Eger, W., Terruhn, Ch.
Körperganzbestrahlung und Allylalkoholschädigung der Leber
Strahlentherapie 105 (1958) 296

24. Eger, W. Über den neuesten Stand der nekrotropen Schutzstoffe
Med. Welt 2249 (1960)
25. Eger, W. Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der
Krebskrankheiten, Nordrheinwestfalen e. V. Bd. II
(1963) 930
26. Eger, W., Poppe, H., Steenken, J.
Die Wirkung von Ganz- und Teilkörperbestrahlung, bestimmt
mit Hilfe des Allylkoholtests an weissen Ratten
Strahlentherapie 111 (1960) 256
27. Eikermann, H. Sonderstellung und Therapie der Arteriosklerose im ar-
teriosklerotischen Krankheitsgeschehen
Fortschr. Med. 74 (1956) 381
28. Ellinger, F. Medical Radiation Biology
Springfield/III (1957)
29. Engelhard, M. Grundvorgänge der Strahlenwirkung
Strahlentherapie 111 (1960) 371
30. Fliedner, T. H.
Haematologische Befunde beim akuten Strahlensyndrom
Deutscher Röntgenkongress (1963)
31. Fochem, K., Michalica, W., Picha, E.
Zur Wirkung der Sulfhydrylkörper als Strahlenschutzstoff
in einer Kombination mit Fructose
Strahlentherapie 134, (1967) 279
32. Fochem, K., Michaelica, W., Picha, E.
Über tages- und jahreszeitliche Unterschiede der Strahlen-
wirkung bei Versuchstieren und die Möglichkeiten einer
pharmakologischen Beeinflussung
Strahlentherapie 135 (1968) 223
33. Franke, H., W. Lierse
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Hirnver-
änderungen des Meerschweinchens nach Röntgenbestrahlung
Fortschr. Röntgenstr. 102,
1: 78-87 (1965)
34. Fritz - Niggli, H.
Strahlenbiologie
Stuttgart 1959
35. Gehrels, P. E., Heite, H. J., Otzen, P.
Über den Nachweis funktioneller Gefäßstörungen nach Rönt-
genbestrahlung am isoliert durchströmten Kaninchenohr
Strahlentherapie 100 (1956) 129

36. Graul, E. H. Medikamentöser Strahlenschutz
Strahlentherapie 100 (1956) 142
37. Gregl, A. Klinische und experimentelle Untersuchungen über Wirkung
und Verhalten essentieller Fettsäuren beim Strahlensyndrom
Sonderband zur Strahlentherapie 46, 239 (1960)
38. Gregl, A. Leberschutztherapie in der Bekämpfung des Strahlen-
syndroms
Aerztl. Praxis 10, 749 (1958)
39. Hadid, D. Untersuchungen über die Auswirkungen therapeutischer
Röntgen-Teilkörperbestrahlung auf die Leberfunktion
Diss. München (1964)
40. Haley, T. J., Mann, S. and Dowdy, A. H.
Comparison of response of normal and hypothyroid
mice to acute whole body roentgen radiation
Science 112 (1950) 333
41. Haubold, U. Isotopenstudien zur Beeinflussbarkeit der Leberdurchblu-
tung durch konservative Massnahmen
Diss. München 1963
42. Heilmeyer, L., Beck, K.
Zur Therapie der akuten Virushepatitis
Wien. Klin. Wschr. 78 (1966) 687
43. Höfer, R., Orgis, E. und Pfeiffer, G.
Fehlerquellen der Kolloidclearancemethoden zur Bestim-
mung der Leberdurchblutung
Deutscher Röntgenkongress, Teil A 35 (1964)
44. Höfer, R. und Vetter, H.
Radiogold- und Bromsulphalein-Clearance als klinischer
Test der Leberfunktion
Strahlentherapie, Sdb. 38 115 (1958)
45. Kenmoku, A., Zimmer, G.
Permeabilitätsänderungen bei Rattenleber-Mitochondrien
unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 135 (1968) 693
46. Klemm, J. und Pabst, H. W.
Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und ihre Beein-
flussung durch Teilkörperbestrahlung
Deutscher Röntgenkongress, Teil A 259 (1963)
47. Klemm, J. und Pabst, H. W.
Untersuchungen über den Einfluss therapeutischer Teilkör-

perbestrahlung auf die Leberfunktion und die Schutzwirkung
essentieller Phospholipide

Strahlentherapie Bd. 123, 3 (1964)

48. Knauff, H. G., Georgis, A., Matzen, K.
Der Einfluß von Cholinphospholipiden auf das Spektrum der
freien Plasmaamino-säuren bei toxischen Leberschäden
Klin. Wschr. 41 (1963) 915
49. Koch, W. und Heim, G.
Die Haltung und Zucht von Versuchstieren
F. Enke-Verlag, Stuttgart
50. Krokowski, E. Extraregionale Strahlenwirkungen
Strahlentherapie 135 (1968) 193
51. Kühn, H. A. und Kuntz E.
Behandlung der akuten Virushepatitis
Med. Klinik 62, 48/49 (1967)
52. Künkel, H. A., Krahe, M.
Die Strahlenempfindlichkeit der Ratte bei erhöhtem Grund-
umsatz
Strahlentherapie 106 (1958) 260
53. Künkel, H. A., Heckmann, U.
Die Strahlenschutzwirkung von Cystein und Cysteamin
bei reduziertem Stoffwechsel
Strahlentherapie 106 (1958) 256
54. Ladner, H. A. Die Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit durch Vita-
min B 6
Hippokrates 37 (1966) 769
55. Lorenz, W. Zur Pharmakologie ionisierender Strahlen
Strahlentherapie 97 1 (1955) 46
56. Lüdin, M. Leberveränderungen nach Röntgenbestrahlung
Strahlentherapie 19 (1925) 138
57. Neumayr, A., Falkner, R. Vetter, H.
Die Bestimmung des Blutflusses durch die Leber mit
kolloidalem radioaktivem Gold
Strahlentherapie 33, 230 (1962)
58. Maffioli, E. Therapie schwerer Durchblutungsstörungen
Ärzt. Praxis 13, 512 (1961)
59. Mc. Intyre, W. J., Moses, J. M. and Schapiro, R. L.
The Relationship of Cardiac Output to Hepatic Blood Flow.

Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
Strahlentherapie, Sdb. 5 (1963) 362

60. Melching, H. J.
Biochemische Veränderungen am strahlengeschädigten
hämatopoetischen System
Deutscher Röntgenkongress (1963)
61. Melching, H. J.
Zur Frage einer Beeinflussung der Strahlenempfindlich-
keit beim Säugetier
Strahlentherapie 120, 34 (1963)
62. Meredith, O. M. and Coffman, W.
Measurement of liver blood flow with radioaktive colloidal
gold
American J. Physiol. 202, 1 (1962)
63. Morczek, A.
Untersuchungen über den Kalzium-Natrium Austausch von
Erythronen durch die Einwirkung ionisierender Strahlen
Strahlentherapie 96, 4 (1955) 618
64. Morgenroth, K., Verhagen, A.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Leber und
Nieren von Mäusen nach intraperitonealer Applikation
von Au^{198} .
Strahlentherapie 133 (1967) 74
65. Morgenroth, K., Themann, H.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Wirkung
ionisierender Strahlen auf die Feinstruktur von Leber und
Milz bei Mäusen
Strahlentherapie 124 (1964) 547
66. Pabst, H. W., Peller, P., Behringer, W.
Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und ihre Be-
einflussbarkeit
Klin. Wschr. 40, 505 - 512 (1962)
67. Pabst, H. W., Klemm, J., Haubold, U.
Isotopenstudien über die Wirkung von Teilkörperbestrah-
lungen auf die Leberdurchblutung
Radioisotope in der Gastroenterologie
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967
68. Pabst, H. W., Strohm, Ch., Klemm, J. K.
Über die Wirkung essentieller Phospholipide bei Arterios-
klerose
Münchener med. Wschr. 1961, 824

69. Petrushka, E., Quastel, J.H., Scholefield, P.G.
"Role of Phospholipids in Mitochondrial Respiration"
Canad. J. Biochem. 37 (1959), 989, 975
70. Peller, P. Die Kolloidclearance der Leber als Indikator der Leber-
durchblutung unter der Wirkung physikalischer Therapie
Diss. München 1962
71. Petzold, H., Rosam, E.
Der Einfluß von essentiellen Phospholipiden auf die Äthio-
menschädigung der Rattenleber
Dtsch. Z. Verdau. - und Stoffwechselkr. 23 (1963) 146
72. Pfander, F., Poppe, H.
Resorptionsbedingungen und Organbelastungen bei intra-
peritonealer Anwendung von Radiogold - Solen
Strahlentherapie 97, 3 (1955) 389 - 394
73. Rajewski, B. Probleme der Ganz- und Teilkörperbestrahlung
Strahlentherapie 100, 5 (1956)
74. Rink, H., Bergeder, H.D.
Über den Einfluss strahleninduzierter Elektrolytverschie-
bungen auf den Stoffwechsel
Strahlentherapie 135 (1968) 354
75. Scherer, E. Cytologische und korymetrische Untersuchungen zur Strah-
lenwirkung auf Leber und Milz bei Anwendung von Total-
und Teilbestrahlung
Strahlentherapie 100, 86 (1956)
76. Scheybani, M. -S.
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß einer
Teilkörperbestrahlung im Kopf-Hals Bereich auf die
Kolloidclearance der Leber
Diss. München 1966
77. Schoen Schäden durch elektromagnetische Schwingungen
Klinik der Gegenwart, Urban und Schwarzenberg (1956)
78. Schrade, W. 6. bayer. Internisten Kongress, Nürnberg (1958)
79. Schwiegek, H., Turba, F.
Künstliche, radioaktive Isotope in Physiologie, Diagno-
stik und Therapie
Springer Verlag, Berlin
80. Sherlock, S. Das Pfortadersystem
Das Medizinische Prisma 6, 67

81. Staehelin, M. In-vitro-Effekte des Thyroxins auf isolierte Lebermitochondrien
Helvet. Physiol. Acta 13 (1955) 50 - 59
82. Tulpule, P. G., Williams, J. N.
Study of role of essential fatty acids in liver metabolism
J. Biol. Chem. 217 (1955) 229
83. Vetter, H., Falkner, R., Neumayr A.
The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects
C. Clin. Invest. 33, (1954) 1594
84. Vetter, H., Veall, N.
Radioisotopentechnik in der klinischen Forschung und Diagnostik
Urban und Schwarzenberg (1960) 406 - 412
85. Wallnöfer, H., Hanusch, M.
Essentielle Phospholipide bei Lebererkrankungen
Wiener Med. Wschr. 117 (1967) 17/18
86. Waldschmidt, M.
Änderung des Gehalts einiger energiereicher Phosphatverbindungen in der Mäuseleber nach Bestrahlung in vivo
Strahlentherapie 135 (1968) 695
87. Weseloh, G., Nikfetrat, A., Gregl, A., Eger, W.
Beiträge zur Spätveränderung der Rattenleber nach Ganzkörper- und Lokalbestrahlung
Strahlentherapie 133 (1961) 86
88. Zollinger, H. U.
Radio-Histologie und Radiohistopathologie
Handbuch der allg. Pathologie X/1
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960)
89. Zwanzger, G. Der Einfluß ionisierender Strahlen auf die Leberdurchblutung des Kaninchens
Diss. München 1964

Herrn Professor Dr. H. W. PABST danke ich für die Überlassung des Themas und für die mir während der Arbeit erwiesene Unterstützung.

Ferner gilt noch mein besonderer Dank Frau Gehrig, die mir bei den Versuchen sehr hilfsbereit zur Seite stand.

Lebenslauf

Als Sohn des Arztes Dr. Günther Pfeifer und seiner Ehefrau Marie-Luise, geb. Wagner, kam ich, Günther, Franz, Walter Pfeifer am 24. 12. 1943 in Aschaffenburg, als erstes von drei Kindern zur Welt.

Meine Kindheit verbrachte ich in Kleinwallstadt/Main und führte die dort begonnene Volksschulbildung in Velden a. d. Vils weiter. Vom 10. 5. 1954 an besuchte ich das Jesuiten-Kolleg in St. Blasien und schloß diesen Ausbildungsabschnitt im März 1963 mit dem Abitur ab.

Im Sommer-Semester 1963 begann ich an der Universität München das Medizinstudium, legte im Herbst 1964 in München das Vorphysikum und im Herbst 1966 in München die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 17. 12. 1969 schloß ich das Medizinstudium an der Universität München mit dem Staatsexamen ab.

